

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

469

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Khaya (D^r K. AYZENSTEIN)

ne s'est chargé qu'en août 1886 (Russie)

Étude Histo-Physiologique
des
Effets Vasculaires
de
quelques Glandes Endocrines

Président : **M^r CHAMPY,**

Professeur d'Histologie de la Faculté de Médecine de Paris

MALFERE, Éditeur, 12, Rue Hautefeuille.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la Médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT
	BEZANÇON
	ACHARD
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBÉ
	LEREBoullet
	NOBÉCOURT
Clinique des maladies des enfants	H. CLAUDE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOUGEROT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN
Clinique des maladies du système nerveux	TEISSIER
Clinique des maladies infectieuses	DEL BET
	CUNEO
	LEJARS
Clinique chirurgicale	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

(D^r K. AYZENSTEIN)

Étude Histo-Physiologique
des
Effets Vasculaires
de
quelques Glandes Endocrines

Président : **M^r CHAMPY,**

Professeur d'Histologie de la Faculté de Médecine de Paris

MALFERE, *Éditeur*, 12, Rue Hautefeuille.

A la Mémoire de mes Parents.

A mon Président de Thèse le Professeur C. CHAMPY.

*A mes Maîtres
de la Faculté de Médecine de Paris.*

Étude Histo-Physiologique
des
Effets Vasculaires
de
quelques Glandes endocrines
par M^{lle} EISENSTEIN

L'action des produits de sécrétion normaux ou de diverses substances extraites des glandes endocrines, sur le système vasculaire est bien connue des physiologistes et généralement étudiée avec un grand luxe de détails. La bibliographie de l'action vasculaire de l'adrénaline suffirait à remplir un mémoire plus gros que ce travail; qu'il nous suffise de rappeler les travaux de OLIVER et SCHAFER, LANGLOIS, LIVON, BIEDL, E. GLEY, etc...

L'action vasculaire de la glande pituitaire a donné lieu aussi à d'innombrables travaux: OLIVIER et SCHAFER, CLAUDE, PORAK et ROUTIER, etc.

Nous connaissons également l'action sur la pression sanguine des extraits d'ovaires et de corps jaune (CHAMPY et GLEY).

L'action du pancréas a donné lieu à des recherches suivies (P. GLEY et KISTHINOS) et déjà à des applications thérapeutiques.

Vaso-dilateurs ou vaso-constricteurs, les produits de l'élaboration des glandes endocrines ne paraissent pas avoir une action identique les uns aux autres et tout ce qu'on sait indique qu'il serait par trop simpliste de les classer simplement sous l'une ou l'autre de ces rubriques. Nous nous sommes proposé ici, non pas d'examiner toute cette vaste question qui nécessiterait pour être traitée l'emploi de techniques variées; mais simplement de rechercher les éléments qu'une observation directe des vaisseaux permettrait d'ajouter à nos connaissances du sujet. Sans doute ce point de vue particulier ne peut-il être séparé des autres, et notamment du point de vue physiologique, mais il nous a semblé qu'il pourrait apporter quelques données dont la thérapeutique à l'occasion tirerait parti.

CHAPITRE I^{er}

ACTION DE L'ADRELINE (1)

Le produit endocrine vaso-moteur type est l'adréline particulièrement commode parce que chimiquement définie, particulièrement active quant à ses effets vaso-constricteurs et hypertenseurs. Découverte par OLIVER et SCHAFER (1895), l'action hypertensive de l'adréline est universellement vérifiée. Cette propriété est couramment employée pour l'appréciation de l'activité d'extraits surrenaux même faibles puisqu'il suffit de quelques dixièmes de mmgr., pour obtenir chez le lapin l'hypertension caractéristique. Toutefois, les doses très faibles auraient un effet hypotenseur (MOORE et PURINTON, HOSKINS et Mc. CLURE) au moins chez les mammifères.

L'adrénaline agit localement sur les vaisseaux en provoquant leur contraction comme le montre l'ischémie locale par injection d'adrénaline, (OLIVER), la contraction de segments vasculaires artériels ou veineux isolés (H. CONNETT) traités par l'adrénaline et de nombreuses autres expériences.

Toutefois, la connaissance du mécanisme de cette action comporte bien des lacunes encore. L'effet vaso-constricteur manque dans certains réseaux capillaires après injection intraveineuse d'adrénaline; il y a, au contraire, vaso-dilatation dans diverses régions. Ainsi SPINA (1897) a noté la vaso-dilatation des vaisseaux cérébraux après injection intraveineuse. LANGLOIS et DESBOUIS ont observé une action analogue sur le poumon par l'emploi de faibles doses.

Les artères des membres se dilatent par injection adrénalinique intraveineuse, tandis que celles des téguments se contractent (HOSKINS, par ex.). Si on emploie une forte dose, on observe au contraire une contraction de tous les vaisseaux (GUNNING).

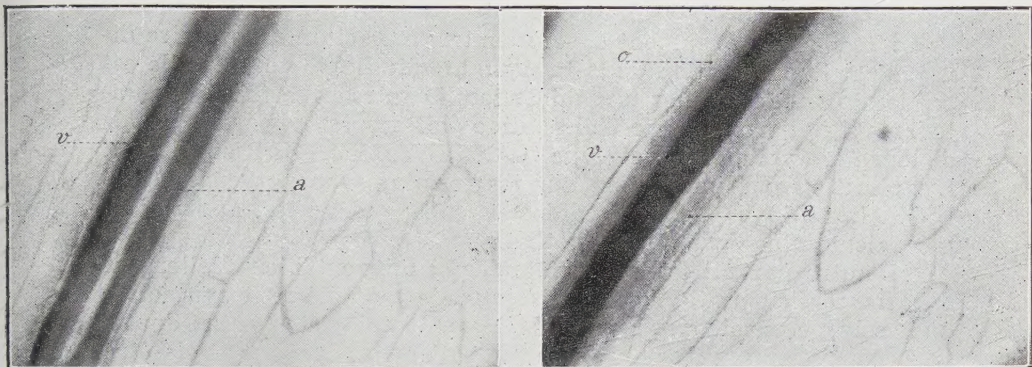
WERTHEIMER et DUBOIS ont montré que l'adrénaline provoque une vasodilatation au niveau des lèvres, des joues et des genives, tout comme le fait l'excitation du sympathique.

C'est encore une vasodilatation que l'adrénaline injectée dans les veines provoque dans l'intestin (HARTMANN et Mc PHEDRAN), parfois dans la surrenale (BIEDL), et aussi dans la thyroïde (ENGEL).

Il y a lieu de remarquer que, dans presque tous les exemples où l'adrénaline, par voie sanguine, détermine une vaso-dilatation, son action locale provoque, au contraire, une vaso-constriction. C'est le cas pour le cerveau : (BIEDL et REINER), pour les muqueuses; pour les poumons (ARGYLL, CAMPBELL, PLUMIER) et aussi l'intestin, comme nous avons pu le constater. Il semble donc que l'action de l'adrénaline produise, dans l'ensemble, une contraction des vaisseaux. Mais lorsqu'on emploie des doses assez faibles, on observe seulement la contraction des vaisseaux les plus puissam-

(1) Les extraits employés quand il ne s'agit pas de produits synthétiques (adrénaline) nous ont été fournis aimablement par la Société de Thérapie biologique, dont nous tenons à remercier la Direction.

Fig. 1. — Action de la surrénine (faible dose) sur les vaisseaux du mésentère de la grenouille :



I. — Vaisseaux du mésentère normaux (*un peu dilatés irritativement*).

v) veine.

a) artère, cette dernière pleine de sang.

II. Action de l'extrait surrénal : constriction de l'artère d'où le sang disparaît, dilatation de la veine forcée par la poussée du sang.

o) ondes de striction dues à la réaction de la paroi veineuse excitée par l'adrénaline. (*On voit assez mal ces ondes sur la photo parce qu'elles se déplacent pendant la pose qui dure obligatoirement plusieurs secondes*).

ment musclés; l'augmentation de pression sanguine qui en résulte force, pour ainsi dire, les vaisseaux les moins musclés. Ces vaisseaux se laissent ainsi distendre malgré l'action constrictive que l'adrénaline exerce cependant sur eux, cette action ne pouvant contrebalancer l'effort de la surpression.

Telle est, du moins, l'explication que suggèrent les faits classiquement connus et que viendront confirmer nos observations. Elle cadre avec le fait histologique que les réseaux vasculaires qui réagissent toujours par une contraction, sont dotés d'une musculature puissante : par exemple le rein (OLIVER et SCHAFER, BARDIER et FRENKEL), les vaisseaux superficiels (les artères superficielles sont terminales et plus musclées que les artères profondes), tandis que les vaisseaux qui réagissent par dilatation sont ceux des réseaux à musculature faible : cerveau, thyroïde.

Le fait que selon la dose employée certains réseaux vasculaires réagissent par une dilatation ou une contraction, ce qui est le cas des vaisseaux des membres (HOSKINS, GUNNING et BERRY), s'explique probablement parce que leur paroi résiste à une pression relativement faible et se contracte, tandis qu'ils sont obligés de céder à une pression plus forte.

Le mode d'action de l'adrénaline est encore incomplètement déterminé. Cette substance n'agit pas par l'intermédiaire des centres nerveux dont la destruction ne modifie pas la vaso-constriction (BIEDL). Reste à savoir si elle agit sur les nerfs sympathiques, ce qui est indiqué mais non prouvé par la similitude générale de l'ac-

tion adrénalinique et des excitations sympathiques ou bien si elle agit directement sur les fibres musculaires comme semblent le prouver quelques expériences. Les faits connus ne paraissent pas décisifs à cet égard; la dilatation intestinale que produit l'adrénaline n'est pas un argument absolu contre une action musculaire directe, car la contraction de la tunique longitudinale peut, si elle est prédominante, entraîner une dilatation. D'autre part, il est des auteurs qui ont montré que l'adrénaline agit sur les appareils privés de leur innervation sympathique (LANGLEY, MELTZER et AUER). L'explication par une action sur les terminaisons nerveuses (ELLIOT, LANGLEY) est peu séduisante en ce qu'elle fait appel à un mécanisme plus ou moins hypothétique.

D'autre part, il faut se demander si on peut bien réellement débarrasser, en pratique, les vaisseaux de tout élément sympathique; cela ne paraît guère possible à un histologiste. Sans doute, peut-on interrompre des trajets sympathiques. Mais peut-on être sûr d'éliminer toute cellule ganglionnaire d'un territoire vasculaire important ?

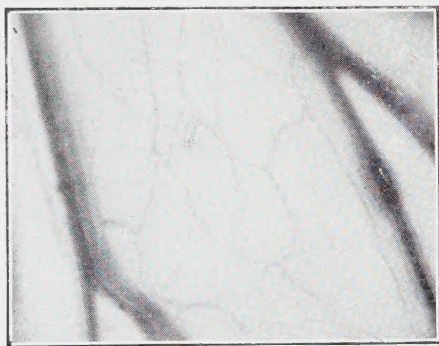


Fig. 2.

Action sur les vaisseaux du mésentère d'une solution faible d'adrénaline (*action identique à celle de la surrénale.*

A droite, on voit nettement les ondes de striction veineuse.

On peut, à cet égard, rappeler la curieuse observation de NAKAMURA sur l'action contracturante de l'adrénaline sur les cellules pigmentaires de la queue des têtards d'Alytes, action qui ressemble tellement à l'action vaso-constrictive. Cet auteur a vu que les cellules pigmentaires des portions de queue récemment régénérées, cellules qui sont normalement très étalées, ne réagissent plus à l'adrénaline. Or, il lui semble que leur étalement et l'absence de contraction adrénalinique sont dus, tous deux, à ce que la régénération des filets sympathiques seraient un peu en retard sur la régénération des autres tissus. Ce phénomène ne s'observe plus, en effet, lorsque la régénération est achevée.

**

La technique que nous avons employée pour une étude histologique, est fort simple : sur une grenouille dont on a détruit la moëlle, on attire l'intestin par une incision abdominale et on le fixe sur un liège fenêtré mouillé d'eau salée à 6 %, en touchant le moins

possible au mésentère, afin d'éviter toute irritation par contact et en évitant de comprimer la racine pour ne pas gêner la circulation. A cet égard, les mâles sont plus favorables que les femelles dont les œufs gênent beaucoup. Sur ce mésentère on voit parfaitement les vaisseaux à un grossissement moyen ou même fort; on apprécie aisément le calibre de leur lumière par la coloration des hématies qui y circulent rapidement. On compte les pulsations artérielles et on apprécie leur intensité. On peut, de plus, obtenir des photographies suffisamment rapides pour fixer des phénomènes passagers.

Lorsqu'on dépose sur le mésentère une goutte d'une solution d'adrénaline faible, on observe avec un retard insignifiant tenant au temps très court de diffusion de la substance active, les phénomènes suivants : Sur les artères, une contracture intense et violente qui va jusqu'à une oblitération complète pouvant durer une ou deux minutes et qui empêche souvent tout passage d'hématies pendant quelques instants. Cette striction se relâche ensuite un peu mais dure une à deux minutes, temps que dure ordinairement l'hypertension adrénalinique observée sur les tracés de pression (SWALE-VINCENT, LIVON, E. GLEY). On comprend bien que cette contracture artérielle est la cause directe et principale de l'augmentation de la pression. On observe également l'augmentation d'amplitude des pulsations que révèlent les tracés classiques. La contracture commence à céder en même temps, dès que les pulsations diminuent d'amplitude et le calibre de l'artère se rétablit progressivement, mais plus lentement qu'il ne s'est effacé. Ce sont là encore les faits que révèle l'étude du tracé; en somme, notre expérience montre objectivement les faits que le tracé enregistre sous une autre forme.

Sur les capillaires on observe une contraction qui se traduit par un effacement; ils se vident à peu près de sang et deviennent ainsi peu apparents, leur calibre rétréci s'opposant au passage des hématies. Cette striction paraît un peu plus durable que celle des artères, mais est, en somme, de même ordre qu'elle. Elle s'exerce dans les capillaires les plus fins, complètement dépourvus de fibres musculaires, ce qui indique que le phénomène n'affecte pas seulement les muscles.

S'agit-il d'une action sur les cellules périthétiales ou cellules de ROUGET ? L'existence de ces éléments ne peut encore être considérée comme absolument certaine; elle est admise par certains histologistes, mais contestée par d'autres (CARLETON et FLOREY). Chez les mammifères, on peut admettre que la question est encore incertaine. Nous avons recherché dans les vaisseaux de la grenouille ce qui pouvait représenter les cellules périthétiales et nous n'avons véritablement rien trouvé en dehors de la paroi endothéliale que des cellules conjonctives bien caractérisées.

D'ailleurs, la contraction capillaire est parfaitement régulière dans toute la longueur du vaisseau, ce qui s'expliquerait fort mal s'il s'agissait de la contracture de prolongements cellulaires dont le moins qu'on puisse dire, c'est qu'ils seraient très peu denses.

Il s'agit donc, vraisemblablement d'une contraction, d'un changement de ténus de la paroi endothéliale du capillaire. Cette contraction n'a pas besoin d'être expliquée par une différenciation myofibrillaire, elle est protoplasmique de même ordre que celle des cellules pigmentaires, par exemple.

La contraction capillaire s'ajoute évidemment à celle des artères pour produire l'élévation de pression observée sur les graphiques; elle est probablement responsable en partie de la lenteur relative de la baisse finale de la pression, qui est plus lente à se manifester sur les graphiques, que n'est le retour à la normale du calibre des vaisseaux artériels.

Les veines montrent, sur les préparations vasculaires vivantes, des phénomènes que l'étude des tracés ne laissait pas soupçonner. Le phénomène veineux se montre variable selon les difficultés de la circulation du retour. La compression de la racine du mésentère, qu'on peut artificiellement faire varier, nous permettra d'analyser les choses. S'il n'y a aucun obstacle à la circulation du retour, le calibre des veines, sous l'action de l'adrénaline, diminue moins, sans doute, que celui des artères, mais fort nettement. Après cette contraction apparente, elles reviennent à la normale.

Si, au contraire, une légère compression de la racine mésentérique gêne un peu le retour du sang, sans mettre toutefois obstacle à la circulation, ce qu'on juge très bien par le mouvement globulaire, les veines se dilatent rapidement sous l'influence de l'adrénaline, alors que les artères se contractent. En somme, l'importance de la musculature artérielle et l'énergie de la contraction chassent brusquement le sang dans les veines moins musclées, les forçant, pour ainsi dire; les capillaires ne se laissent pas aisément forcer, sans doute à cause de leur faible calibre, mais leur contraction a le même effet que celle des artères.

Nous avons ici la démonstration de l'hypothèse que nous suggérions précédemment : Les vaso-dilatations locales produites par l'injection intraveineuse d'adrénaline seraient dues à des relations entre l'énergie musculaire des divers systèmes vasculaires.

Ce n'est pas que la paroi veineuse ne réagisse pas à l'adrénaline. En effet, *des ondes de striction* assez rapides courent le long des veines dilatées (se déplaçant en une trentaine de secondes d'un bord à l'autre du champ d'un objectif faible). Elles sont le témoignage d'un péristaltisme vasculaire déjà invoqué par PAYARD qui ne se manifeste ici que lorsqu'une stase sanguine importante se produit dans le vaisseau; ces ondes de péristaltisme atteignent parfois l'artère lorsque la stase est très marquée et que le cours du sang tend à s'arrêter dans l'artère elle-même.

Ce péristaltisme est-il dû à l'excitation de la paroi veineuse par l'adrénaline ou n'est-il qu'une réaction à la dilatation excessive des veines de cause mécanique ?

Il est certain que l'action de l'adrénaline joue un rôle important car nous n'avons pu observer le même phénomène avec netteté en provoquant simplement, par compression ménagée, une dilatation veineuse de stase.

Si l'obstacle à la circulation du retour est faible, le péristaltisme veineux finit par vaincre les résistances et chasser le sang dans la circulation générale. Toutefois, les veines paraissent fatiguées de l'effort qu'elles ont fait en se contractant et restent assez longtemps dilatées.

En mesurant au micromètre le calibre des divers vaisseaux aux différents moment de l'expérience, alors que les artères et capillaires sont revenus à l'état normal, on voit que les veines se dilatent davantage qu'elles n'étaient précédemment et restent ainsi pendant un certain temps. Il semble que ce soit là la cause de la dépression qui suit fréquemment, sur les tracés, la période d'hypertension. En effet, les artères et les capillaires ne montrent pas du tout de dilatation compensatrice, ainsi que nous l'avons vérifié soigneusement par la comparaison de photographies prises à des moments successifs; il y a donc lieu de croire que l'augmentation de capacité des vaisseaux à la période de dépression compensatrice est essentiellement un phénomène veineux.

Les mêmes phénomènes essentiels s'observent sur la membrane interdigitale, mais l'étude des vaisseaux y est rendue bien moins claire par la présence de cellules pigmentaires. Le mésentère des mammifères paraît bien moins favorable que le mésentère de grenouille à cause de la vaso-dilatation inflammatoire rapide dont il est le siège au cours de l'observation.

L'oreille du lapin (employée par quelques auteurs LICHWITZ et HIRSCH, Ch. CHAMPY) est assez favorable pour étudier les phénomènes veineux et capillaires, si du moins on a soin de s'adresser à des lapins albinos. On peut ainsi vérifier que les faits sont identiques à ceux constatés chez la grenouille. La vaso-constriction est plus durable après injection interstitielle d'adrénaline, probablement parce que le tissu conjonctif retient la solution qui continue à agir. La dilatation veineuse est peu sensible, sans doute parce que les veines se vident assez rapidement dans d'autres veines plus grosses. Elle est souvent nulle ou remplacée par une striction, comme chez la grenouille. L'oreille du lapin permet aussi d'étudier l'action de l'injection intraveineuse d'adrénaline; mais cette action se montre faible ou nulle, probablement par suite de la destruction de l'adrénaline dans le torrent circulatoire (GLEY et QUINQUAUD), ou lors de son passage dans le foie.

A tout prendre, le réactif le meilleur et le plus instructif, est le mésentère de la grenouille; c'est aussi le plus sensible : des solutions très diluées se montrent encore actives. Le produit de broyage d'une surrenale de grenouille suffit à déterminer le phénomène.

CHAPITRE II

LES LOBES ANTERIEUR ET POSTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

OLIVER et SCHAFER, HOWEL, FALTA et IVCOVIC ont montré que les deux lobes de l'hypophyse ont, sur la pression sanguine, une action antagoniste. L'extrait de lobe postérieur produit une surpression qui est durable (HOUGHTON et MERRILL) et qui peut être suivie d'une dépression. L'amplitude des systoles est exagérée. Il semblerait, selon PAL et BOVIS, s'agir d'une action directe sur la musculature cardio-vasculaire. Toutefois, les expériences de HOUS-SAY, DIXON et HALLIBURTON sont en faveur d'une action par l'intermédiaire du système nerveux.

Comme pour l'adrénaline, l'influence de l'extrait post-hypophy-maire se montre variable sur des territoires vasculaires divers (DALE, WIGGERS, HALLION), alors qu'il y a presque toujours constric-tion lorsqu'on opère sur des organes isolés. (COW, DALE).

Le lobe antérieur de l'hypophyse renferme une substance à action dépressive. Les grandes baisses de pression observées par FALTA et IVCOVIC semblent dues au phénomène général de toxicité organique produisant le phénomène de tachyphylaxie (CHAM-PY et GLEY). HOUS-SAY, CLAUDE et BEAUDOIN ont isolé cependant une substance dépressive.

Nous avons essayé les extraits des deux lobes séparés. L'extrait de lobe antérieur n'a pas une action vaso-dilatatrice locale bien remarquable. La dilatation vasculaire qu'on observe est si faible qu'elle peut être discutée; elle n'est en tous cas comparable en rien à celle de l'yohimbine, par exemple, ou des extraits pancréatiques désin-sulinisés, que nous étudierons plus loin. La baisse de pression en-registrée sur les graphiques n'est donc pas dûe à un phénomène lo-cal que nous puissions saisir.

Les extraits hypertenseurs de lobe postérieur se sont, au contraire, montrés actifs, mais leur activité est toute différente de celle de l'adrénaline. La vaso-constriction, en effet, est faible, même dans les artères, la diminution de calibre est loin d'atteindre celle qu'on obtient avec les extraits surrénaux. Par contre, des strictions annulaires se manifestent, surtout sur les ar-tères, et parfois aussi sur les veines, spécialement aux points de bi-furcation. Elles se déplacent le long du vaisseau qui prend parfois un aspect moniliforme. La vitesse de propagation semble moins ra-pide qu'avec l'adrénaline. L'augmentation de la force des pulsations est peu sensible et la circulation capillaire peu modifiée. Il semble qu'il y ait surtout ici augmentation de ce péristaltisme vasculaire dont les précédentes expériences ont montré l'existence. Il est évi-dent que ces contractions, se traduisant dans l'ensemble par une diminution de la capacité du réservoir sanguin, entraînent une sur-pression.

L'action de la posthypophyse sur les vaisseaux ressemble com-plètement à celle qu'on observe sur l'intestin ou sur le muscle uté-rin gravide. Nous avons répété ces expériences pour faire la com-paraison. Là aussi, c'est le péristaltisme qui est exagéré et il ne

s'agit pas d'une contraction globale. Il nous a semblé que l'action de la posthypophyse consistait surtout en une augmentation du pouvoir réactionnel des vaisseaux. En effet, on peut provoquer sur un mésentère de grenouille une striction annulaire du vaisseau par un simple contact avec une pointe d'aiguille; cette réaction tenant à la sensibilité propre du vaisseau. Sur un mésentère traité par l'extrait posthypophysaire, ce sont surtout aux points où se trouvent des causes d'excitation : croisement de gros vaisseaux, brides, etc., que se produisent les contractions; d'autre part, au contact le plus léger, elles se développent alors plus intenses qu'à l'état normal. Il semble qu'il s'agisse d'une hypersensibilisation de la paroi vasculaire.

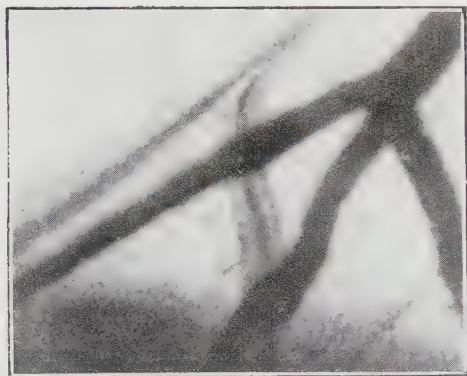


Fig. 3

Action de l'extrait post-hypophysaire sur les vaisseaux.

Remarquer l'importance des ondes de striction veineuse aux points irrités (contact avec les artères).

En somme, la comparaison de l'action de l'adrénaline avec celle de la substance posthypophysaire, montre que ces deux substances hypertensives ont une action de détail qui n'est nullement comparable. Ces faits peuvent présenter un intérêt thérapeutique. Il semblerait *a priori*, illogique d'associer deux vaso-constricteurs analogues. C'est tout-à-fait légitime si leur action présente quelque différence. Pour nous en rendre compte, nous avons essayé l'action du mélange des deux extraits hypophysaires postérieur et surrénal. Comme on pouvait s'y attendre on observe alors des effets mixtes. La contraction artérielle et capillaire adrénalinique accompagnée de dilatation veineuse, pour peu qu'il y ait rétention, se reconnaît bien. Les ondes de contraction sont par contre bien plus nombreuses, spécialement sur les veines qui prennent souvent un aspect moniliforme. Ce mélange paraît exciter au maximum et totalement la motricité vasculaire et produire les contractions maximales des fibres musculaires et de l'endothélium.

PANCREAS

WEINBENDER et HOLZMANN ont constaté une diminution de la tension chez les diabétiques traités par l'insuline injectée avec l'adrénaline; fait vérifié depuis par plusieurs auteurs.

MANISCALCO observe que l'insuline injectée avec l'adrénaline en supprimait l'effet hypertenseur. Cette action antagoniste est constatée aussi par KOGAN, CZEPAI et WEISS.

KISTHINOS constate expérimentalement que certaines insulines abaissent la pression sanguine. GLEY et KISTHINOS posent la question de savoir si c'est l'insuline elle-même ou certaines impuretés qui sont actives. Ils montrent que les diverses insulines n'ont pas, à effet d'insuline égal, le même effet vasomoteur. Ce ne serait donc pas l'insuline, mais une partie de l'extrait pancréatique, autre que l'insuline, qui est active sur la pression sanguine. Les expériences de neutralisation de l'hypertension adrénalinique donnent les mêmes résultats. En somme, les préparations d'insuline renferment à titre d'impureté une substance hypotensive qui n'est pas l'insuline.

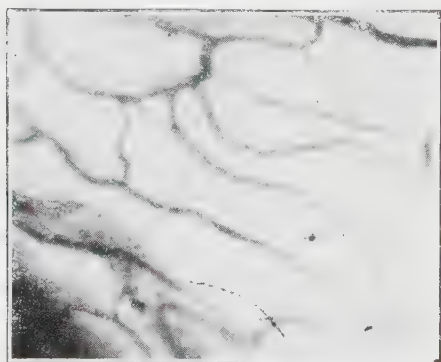


Fig. 4

Action sur les capillaires du
mésentère de l'extrait pan-
créatique.

Vaso-dilatation intense.

GLEY et KISTHINOS ont éliminé la choline parce que l'action hypotensive de cette dernière est empêchée par l'atropine qui ne gêne pas l'action des extraits pancréatiques (PACHON et BUSQUET). Ils éliminent aussi l'histamine dont l'action est renversée par l'anesthésie étherée (SWALE, VINCENT et CURTIS), qui n'agit pas sur l'effet des extraits pancréatiques. Ces faits ont été confirmés par FREY et KRAUT, TORNESCO et JONESCO, BUSCANI, ALESSANDRI, LANDA et CERUTTI.

L'antagonisme de l'extrait pancréatique et de l'adrénaline s'étend jusque dans le détail de leurs actions sur les diverses parties du système vasculaire: la vaso-constriction superficielle produite par l'extrait pancréatique au début de son injection est la contrepartie précise de la vaso-dilatation superficielle produite par l'adrénaline.

Les travaux de FREY et KRAUT indiquent que la substance active du pancréas passe dans l'urine — elle est absente dans l'urine des chiens dépancréatisés — et elle semble jouer un rôle dans la vaso-régulation normale.

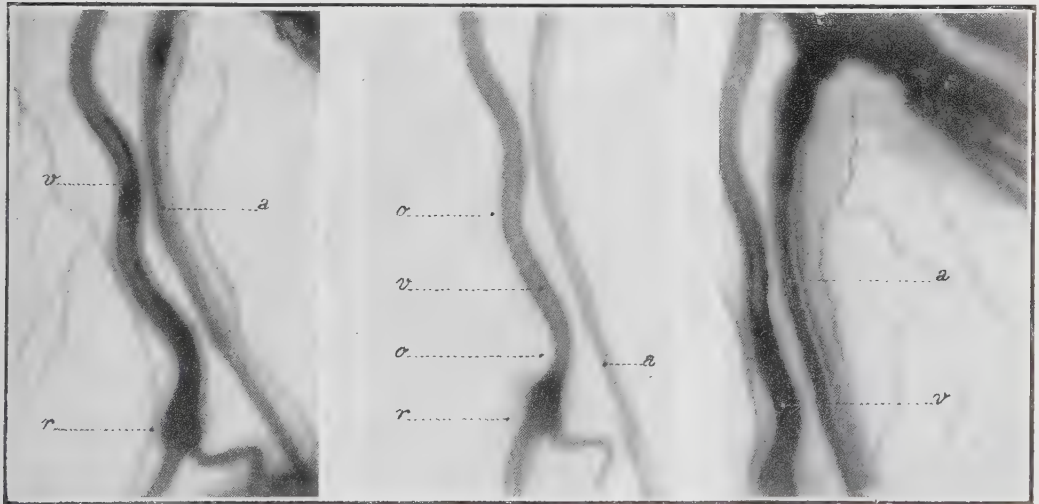
GLEY et KISTHINOS ont montré que les injections d'extraits pancréatiques répétées fréquemment ont une action tonique sur les vaisseaux. Les observations cliniques de GIROUX et KISTHINOS confirment cette notion d'une action trophique de l'extrait pancréatique sur les vaisseaux qui est soulignée par les résultats obtenus

par VAQUEZ, dans le traitement des artérites, par PAUTRIER, LANDBERG, QUISERNE, dans celui des ulcères variqueux.

CHAMPY a cherché déjà l'action vasculaire directe de l'extrait pancréatique et son antagonisme avec l'insuline sur l'oreille de lapin et sur le mésentère de la grenouille. Ce sont ces recherches que nous avons tâché de développer.

Si on dépose sur un mésentère de grenouille préparée une goutte d'extrait vaso-dilatateur de pancréas, on observe une vaso-dilatation progressive portant surtout sur les veines et les capillaires, moins sensible sur les artères. La vaso-dilatation capillaire est durable, plus durable que ne l'indique l'action des injections sur les tracés (notre méthode ne permet pas l'élimination rapide de la substance active), mais il semble intervenir un autre phénomène, une contraction relative des gros vaisseaux. Cette contraction s'observe, en effet, après quelques minutes, alors que la dilatation capillaire persiste. Elle est douce et progressive et ne ressemble pas à celle de l'adrénaline. En tous cas, la durée de la vaso-dilatation portant sur les petits et gros vaisseaux à la fois, paraît seule correspondre à la période d'hypotension des tracés; l'action sur les capillaires est beaucoup plus persistante.

Fig. 5. — Action de la surrénale et du pancréas employés simultanément sur les vaisseaux du mésentère de la grenouille :



I. — Vaisseaux normaux.

a) artère.

v) veine.

(Les renflements r sont des apparences photographiques dues à ce que les pulsations cardiaques sont sensibles au voisinage des bifurcations pendant la pose.

II. — Photo dans la minute qui suit l'action de l'extrait mélangé. Constriction adrénalinique de l'artère, effacement des capillaires, ondes de striction le long de la veine. Augmentation de l'intensité des pulsations cardiaques, élargissant l'ombre floue, à la bifurcation.

III. — Photo après 3 minutes; action pancréatique: réapparition des capillaires, dilatation artérielle; cessation des ondes de striction veineuses.

Le dépôt d'un mélange d'extrait pancréatique et d'extrait surrénalien n'est pas sans effet et on distingue bien clairement l'action des deux substances. La striction capillaire de l'adrénaline et surtout la striction artérielle s'observent encore, bien que la première surtout soit sensiblement diminuée. La dilatation veineuse est considérable. Elle n'est pas due au seul forçement des veines par le sang artériel, mais aussi à une dilatation propre de la paroi; car elle persiste alors même qu'il n'y a pas le plus léger obstacle à la circulation de retour. D'ailleurs, la striction capillaire disparaît vite et fait place à la dilatation caractéristique de l'extrait pancréatique. Il en est de même de la striction artérielle généralement moins marquée et toujours moins durable que si on emploie l'extrait surrénal seul. Si l'on fait agir l'extrait pancréatique le premier, puis l'adrénaline, on voit, dès que la vaso-dilatation est établie, l'adrénaline n'agit plus sur les capillaires mais seulement sur les artères et cette action est notablement affaiblie et surtout abrégée. La dilatation veineuse est énorme. Si, au contraire, on emploie l'extrait pancréatique sur un mésentère adrénalinisé quelques secondes auparavant, on abrège l'effet adrénalinique et on provoque une énorme dilatation capillaire. On observe bien une augmentation de la dilatation veineuse. Ceci est surtout net quand un léger obstacle à la circulation de retour a fait que l'adrénaline a déjà provoqué le forçement des veines. On voit la dilatation s'exagérer, puis les contractions péristaltiques cesser comme si on avait diminué le tonus ou les capacités de résistance du vaisseau.

Fig. 6. — Action de la surrénale et du pancréas sur les vaisseaux de l'oreille du lapin :



- | | | |
|---|--|--|
| <p>I. — Vaisseaux normaux vus par transparence légère; vaso-dilatation irritative. (Le flou est dû à l'épaisseur des téguments de teinte rose générale qui donne gris en photo.</p> | <p>II. — Action surrénalienne : vaso-contriction et palissement général des téguments.</p> | <p>III. — Action pancréatique : vaso-dilatation et augmentation de la teinte rouge de l'oreille.</p> |
|---|--|--|

(Les croix représentent un point de repère nécessaire parce que l'animal bouge au cours de l'expérience.

CHAMPY a essayé d'étudier sur les vaisseaux de l'oreille du lapin albinos cet antagonisme qui y est fort net; mais le réactif du mésentère nous paraît plus favorable parce qu'il permet une meilleure analyse du phénomène.

En somme, il n'y a pas antagonisme entre l'extrait pancréatique et l'adrénaline par simple neutralisation de substance. Les deux extraits ont leur effet reconnaissable. Il s'agit d'un antagonisme par compensation. Bien que ne portant pas exactement sur les mêmes parties du système vasculaire, les deux effets arrivent à se neutraliser. Ceci ne s'accorde pas tout-à-fait avec le pâlissement, suivi d'ailleurs de rougeur persistante des téguments qu'on observe après injection d'insuline brute, en opposition avec la rubéfaction des lèvres, produite par l'injection d'adrénaline. Mais, en réalité, il s'agit là de phénomènes de relation entre la circulation des gros vaisseaux profonds et celle des petits vaisseaux superficiels. Pour la rougeur de l'adrénaline, il s'agit probablement du refoulement du sang par les vaisseaux les plus puissants dans les vaisseaux les moins musclés.

Pour l'action de l'extrait pancréatique, il est vraisemblable que l'explication de GIROUX et KISTHINOS est la bonne : l'injection agissant d'abord sur les vaisseaux profonds provoque une anémie relative des téguments, d'ailleurs de très courte durée, puisque une roseur persistante lui succède qui correspond bien à la vaso-dilatation durable capillaire et veineuse.

EXTRAITS D'OVAIRE ET DE CORPS JAUNE

L'action dépressive générale des extraits d'ovaire et des extraits de corps jaune a été étudiée par CHAMPY et E. GLEY. La dépression consécutive à leur injection dans les vaisseaux se montre fort accentuée. Toutefois, l'action immédiate, au moins des extraits de corps jaune, paraît être due à des substances toxiques qui se retrouvent dans divers extraits d'organes et contre lesquelles l'organisme s'immunise rapidement par le phénomène que CHAMPY et E. GLEY ont appelé tachyphylaxie. Chez les animaux tachyphylactisés, la dépression par les extraits de corps jaune devient faible.

Les extraits d'ovaire déposés sur le mésentère provoquent une vaso-dilatation très légère, peu sensible, rappelant, mais de fort loin, celle que donne le pancréas; les extraits de corps jaune ne donnent rien de très sensible. Il semble donc que notre réactif (mésentère) soit ici en défaut parce que les extraits que nous examinons n'ont pas, comme les précédents, une action vasculaire générale, mais seulement une action locale spécifique.

CORPS JAUNE

L'action vaso-dilatatrice locale des extraits de corps jaune sur les vaisseaux utérins a été mise en évidence par Ch. CHAMPY et E. GLEY. Ces auteurs ont montré que chez les animaux où l'on a obtenu la tachyphylaxie (pour éliminer l'action toxique directe des extraits d'organe), le corps jaune provoque une remarquable con-

gestion de l'utérus qui a, chez la lapine, son maximum au niveau des cotylédons de l'utérus et qui aboutit, si on augmente la dose, à une hémorragie par éclatement des vaisseaux cotylédonaire. Nous avons répété ces expériences et constaté les faits essentiels que voici : L'injection intraveineuse d'extrait de corps jaune à une lapine provoque toujours une vaso-dilatation tellement intense que l'utérus est violacé (6 animaux, à des stades différents du cycle ovarien). Il n'y a pas de confusion possible entre cette action et la légère vaso-dilatation de l'œstrine. En répétant 3 ou 4 injections de 2 cmc, en deux heures, on obtient l'apoplexie des cotylédons et l'épanchement sanguin dans la cavité utérine (4 animaux).

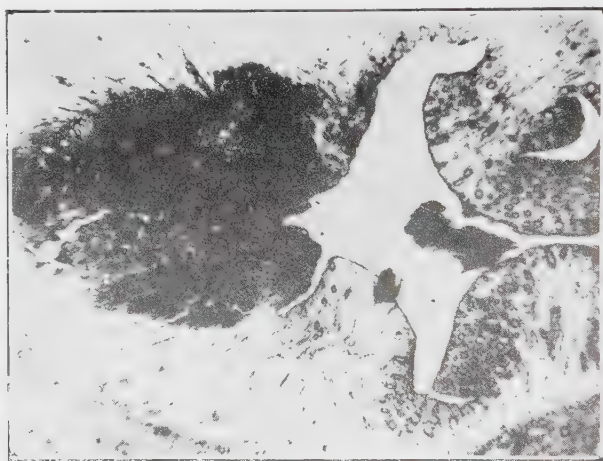


Fig 7

Coupe de l'utérus de lapine avec apoplexie localisée aux Cotylédons (*en noir*) à la suite d'injections d'extrait de corps jaunes.

Les deux animaux qui n'ont reçu qu'une injection montrent que la vaso-dilatation est au début plus intense sur l'utérus que sur le vagin, mais elle gagne bientôt le reste du tractus génital et quand on a obtenu l'apoplexie du cotylédon, tout le tractus génital est violemment congestionné : vagin, utérus, trompes et ovaires. Dans ces derniers, les follicules sont apoplectiques. Les vaisseaux du mésentère sont largement dilatés. Cette congestion est très stable et durable. On peut fixer histologiquement l'utérus et on trouve sur les coupes une image évidente de cette congestion, affectant surtout les capillaires et les veinules.

Chez la femelle normale de cobaye (4 animaux), elle se produit avec la même intensité; mais nous n'avons pas obtenu l'hémorragie, ce qui tient probablement à ce que la différenciation cotylédonnaire est très peu nette.

Chez 3 cobayes castrées, nous avons obtenu une congestion extrêmement intense. Cette congestion dure très longtemps. Sur une cobaye et deux lapines, elle était encore fortement marquée le lendemain de l'injection. Nous avons comparé ces résultats avec ceux que donne l'yohimbine sur une lapine et une cobaye.

L'action de ces deux substances ne se ressemblent pas. L'oyhimbine détermine la congestion de tout l'abdomen; le tractus génital

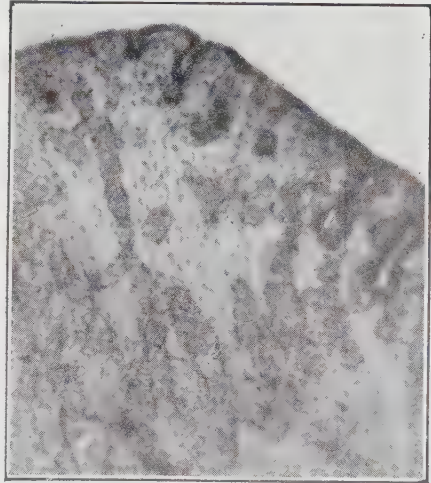
ne se trouve pas plus congestionné que l'intestin. Le corps jaune au contraire congestionne électivement l'utérus. L'yohimbine est sans action spécifique sur les cotylédons du lapin, tandis que les extraits de corps jaune ont une action vraiment spécifique sur eux.

Une expérience de contre-épreuve montre bien l'action spécifique du corps jaune. Ce dernier ne provoque pas de congestion chez le lapin mâle, tandis que l'yohimbine provoque une congestion abdominale et génitale tout comme chez la femelle.

De plus, l'yohimbine agit sur le mésentère de la grenouille où l'extrait de corps jaune est sans action.

Fig. 8

Vaso-dilatation intense de la muqueuse d'un utérus de lapine injecté avec de l'extrait de corps jaune.
(sur coupe).



CHAMPY et KELLER ont montré que l'action du corps jaune diffère de celle du follicule en ce que la congestion intense provoquée par le premier ne s'accompagne d'aucune croissance du tractus génital. De là, nous est venue l'idée de reproduire les expériences de CHAMPY et E. GLEY sur les vaisseaux utérins. Ces expériences ont été faites chez la cobaye et la lapine où l'examen de l'utérus est facile. L'examen des utérus frais est extrêmement instructif; de plus, il est possible de fixer l'utérus aussitôt après l'expérience et de constater la vaso-dilatation sur les coupes histologiques.

OVAIRE

L'injection intraveineuse d'extrait d'ovaire frais ou de liquide folliculaire extrait de follicules mûrs, provoque chez la lapine une légère congestion lente à se développer et qui apparaît 4 à 7 heures après l'injection. Cette action est très nette sur les petits utérus des jeunes lapines, mais elle est plus incertaine sur les utérus plus gros de lapines pourvues de corps jaune, ce qui est fréquent après rut prolongé. Ces utérus sont au stade histologique dit de la dentelle. Ils sont naturellement assez congestionnés pour que le résultat de l'injection d'extraits ovariens passe inaperçu : 3 lapines dont

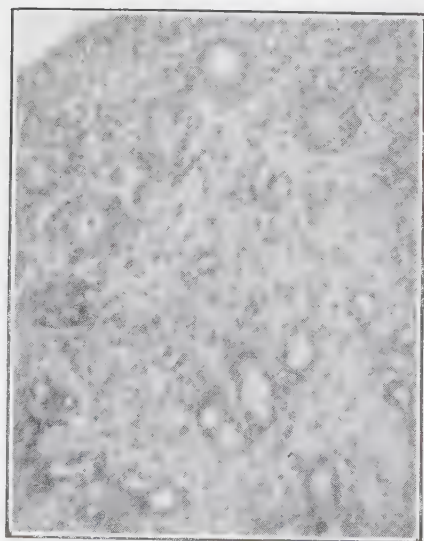
l'utérus était à ce stade, ne nous ont rien montré de sensible, alors que 8 lapines jeunes montraient une congestion notable.

L'extrait lipéide d'ovaire ou œstrine purifiée a la même action que l'extrait ovarien mais ne provoque pas une congestion plus marquée (4 lapines) même si la teneur en œstrine est très forte (environ 500 unités-souris).

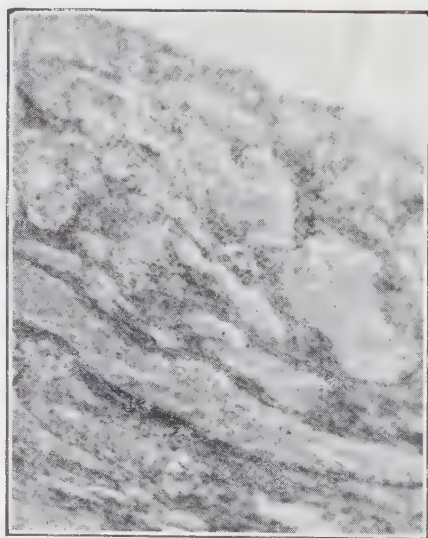
L'action vasculaire de l'ovaire semble donc due à l'œstrine. Bien qu'elle ne se manifeste plutôt d'une façon spécifique sur certains vaisseaux qu'il importe de déterminer, on peut, néanmoins, constater son activité sur le mésentère de la grenouille, mais elle est très faible.

La congestion qu'elle détermine atteint surtout les vaisseaux utérins eux-mêmes dans la paroi utérine. Elle est faible dans le mésomètre. Elle s'étend aussi aux vaisseaux vaginaux et vulvaires, mais elle est plus sensible au niveau du vagin. C'est d'ailleurs en cette dernière région qu'elle a été notée la première fois par SEABORN et CHAMPY. La congestion tubaire et ovarienne est faible, mais paraît cependant incontestable.

La vaso-dilatation est assez faible pour être difficilement perceptible sur les coupes histologiques. On retrouve seulement sur celles-ci, avec certitude, le phénomène de croissance de l'endothélium vasculaire que CHAMPY et KELLER ont signalé comme le plus pré-



I



II

Fig. 9. — Comparaison de l'action de l'extrait lipidique d'ovaire (I) et de l'extrait de corps jaune (II) sur des utérus de cobaye castrée.

En I, croissance et faible vaso-dilatation ;

En II, vaso-dilatation intense sans croissance.

cocée des phénomènes de croissance caractéristiques de l'action folliculaire et qui paraît débiter 5 à 6 heures après l'injection.

Chez les femelles de cobaye, on observe les mêmes phénomènes. Chez cette même femelle castrée, la congestion est encore plus nette que chez l'animal normal. Il semble, de ce fait, que l'action de l'œstrine sur les vaisseaux utéro-vaginaux soit fonction de son action sur la croissance de ces organes. Il n'y a pas, en effet, de croissance sans une certaine congestion, et cette congestion est généralement localisée aux régions qui sont le siège de phénomènes de croissance, comme CHAMPY l'a remarqué en étudiant la thyroïdisation des têtards de grenouille. Dans le cas de l'œstrine, la congestion paraît précéder la croissance, et il est permis de penser qu'elle en est un des facteurs essentiels.

CHAMPY et KELLER ont montré que l'injection successive ou simultanée des deux substances ovariennes provoquait une croissance d'un type tout-à-fait spécial caractéristique de l'évolution gravidique, fait qui a été depuis confirmé par de nombreux auteurs. Nos injections au cobaye nous ont montré que cette croissance s'accompagnait de congestion quand l'extrait de corps jaune est mêlé à l'extrait de follicule ou à l'œstrine. Seulement avec injections mixtes, la congestion est moins marquée dans les premiers jours que si l'on emploie le corps jaune seul. Ainsi, une cobaye castrée, injectée de corps jaune et de lipoïdes ovariens, ne manifeste pas de congestion intense pendant les 8 premiers jours, alors que des témoins injectés avec de l'extrait de corps jaune seul, sont fortement congestionnés. Du 8^e au 10^e jour, la congestion apparaît aussi intense chez les uns comme chez les autres (1).

Il semble donc se produire un certain antagonisme entre l'action de l'œstrine et l'action du corps jaune. Ces faits suggèrent la possibilité d'utiliser, en thérapeutique, l'œstrine ou les extraits lipoïdes ovariens dans les états congestifs exagérés de l'utérus. Il ne paraît pas douteux que la congestion vaginale provoquée par l'extrait de corps jaune ne soit précisément le même phénomène que la congestion vaginale de la grossesse. Elle commence par le fond du vagin de la même manière que la congestion gravidique (K. MOUKAYE).

Les phénomènes vaso-moteurs provoqués par les extraits ovariens et surtout le corps jaune, sont d'un tout autre type que ceux que nous avons observés avec l'adrénaline, le pancréas, l'hypophyse; ils atteignent spécifiquement certains vaisseaux. CHAMPY et KELLER remarquent que les extraits de corps jaune et l'œstrine atteignent les mêmes vaisseaux, bien que leur action soit fort distincte. On a l'impression qu'il s'agit là de deux actions dissemblables, par l'intermédiaire d'un mécanisme commun.

L'hypophyse antérieure ayant une action de croissance sur le tractus génital, nous avons recherché si elle avait une action sur les mêmes groupes de vaisseaux.

(1) Il s'agit ici de la congestion vaginale que l'on peut apprécier par examen avec un petit spéculum.

Nous avons effectué seulement trois expériences d'injection d'extrait hypophysaire antérieure. Elles nous ont montré une vasodilatation légère analogue à celle produite par l'œstrine, si bien que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une action secondaire. Les nombreuses expériences d'injection d'urine de femme enceinte que nous avons suivies au laboratoire, ne peuvent trancher cette question, puisque ces urines renferment, à côté de l'hormone antéhypophysaire, de l'œstrine en abondance.

QUELQUES OBSERVATIONS CLINIQUES

Afin que ce travail ne demeure pas entièrement théorique et sans point de contact avec la médecine pratique, j'ai cru bon de lui ajouter quelques observations cliniques, dont les trois dernières n'ont été fournies par M. le Docteur QUISERNE : ces observations ont été brièvement résumées.

RESUME N° 1

Madame Th... R., 38 ans.
Migraines persistantes;
Dysménorrhée.

Antécédents personnels. — Depuis sa plus tendre enfance sujette à des migraines tenaces, particulièrement pénibles avant les époques, qui sont très douloureuses.

Ces migraines s'accompagnent de vomissements : Photophobie, Hémicranie.

La tension rétinienne prise du côté douloureux est ordinairement au-dessus de la normale. Les traitements les plus divers ont été employés sans résultats, différents organes ayant été successivement incriminés.

Cette malade ayant présenté des troubles veineux avec œdèmes légers périmalleolaires, il lui a été prescrit des extraits d'organes (association pluriglandulaire : Thyroïde, Pancréas, Hypophyse, Ovaire, Parathyroïde, Surrénine) (1).

Les symptômes veineux se sont progressivement améliorés, mais ce qui a le plus frappé la malade, c'est l'atténuation très notable des migraines et la disparition totale des troubles douloureux menstruels.

OBSERVATION RESUMEE N° 2

M. P... G., 54 ans, industriel.

Hypertension artérielle — Acouphènes — Vertiges légers.

Antécédents personnels. — Typhoïde grave à 25 ans, avec hémorragie intestinale. Albuminurie légère.

Après une vie très agitée, avec de nombreux excès alimentaires, le malade présente, depuis l'âge de 50 ans, de légers troubles vertigineux avec hypertension 22-9 Pachon.

Urines très abondantes (3 litres par jour) avec traces d'albumine.

Urée — sang 0,43.

Cholestérine 1 gr. 70.

Chlorures du sang : 7 gr.

Ce malade présente des insomnies fréquentes avec quelques symptômes d'oppression. Dès qu'il est dans la position couchée, il se produit des battements dans l'oreille gauche, en jets de vapeur, qui persistent quelquefois dans le jour en position verticale.

Traitement : Régime alimentaire (mal suivi);

Hypotenseur : Gui.

Prise pendant plusieurs mois sans interruption de 6 comprimés par jour d'extraits *glandulaires* (Pancréas, Thyroïde, Parathyroïde, Surrénine, Hypophyse, Orchitine).

(1) Ces extraits ont été administrés sous forme d'une préparation complexe par ferment, notamment, des extraits de surrénale et de pancréas.

Durant 6 semaines, résultats assez médiocres, mais au bout de 2 mois, diminution, puis disparition des acouphènes nocturnes et diurnes.

Le médicament est continué et depuis lors l'état général et local sont sensiblement améliorés.

OBSERVATION RESUMEE N° 3

Périphlébite de la saphène gauche. Eczéma variqueux — Pigmentation cutanée, ulcère variqueux.

M. A... V., 48 ans, employé de commerce.

Ce malade, dont le passé héréditaire ou personnel ne présente à signaler que l'apparition depuis l'âge de 18 ans de *varices très marquées* des deux jambes, a présenté à la suite d'une grippe sévère, en 1930, une localisation infectieuse au niveau de sa saphène gauche.

Température élevée — gonflement — rougeur douleur.

Après un repos de deux mois au lit, le membre atteint a été massé et mobilisé avec une prudence extrême.

Ultérieurement, il a été pratiqué des injections intra-veineuses de salicylate de soude à haute dose, au niveau des veines du membre lésé. Le malade a été sensiblement amélioré, mais il s'est produit, au bout de huit mois, une dilatation marquée des veines qui n'ont pas été traitées, avec œdème et périphlébite.

Ce malade, à la suite d'une chute, a présenté au niveau de son membre une ulcération avec tendance marquée à l'extension, malgré le repos relatif auquel il se soumettait et le traitement local (compresses de solution d'Alibour diluée).

Aucune amélioration ne se produisant, le malade a été soumis à un traitement opothérapique pluriglandulaire (Thyroïde, Hypophyse, Parathyroïde, Surrénale, Pancréas, Orchitine) à haute dose.

Localement, lavages de la plaie au sérum isotonique physiologique et saupoudrage de protéoses pancréatiques légèrement additionnées de calomel.

Le résultat, au bout de quelques semaines de ce traitement, a été des plus intéressants. La plaie, en effet, n'a pas tardé à se cicatriser. Les veines indurées et douloureuses, avec tuméfaction du tissu cellulaire sous cutanée, sont devenues plus souples.

L'œdème a disparu.

La guérison se maintient depuis dix-huit mois.

OBSERVATION RESUMEE N° 4

Troubles vasculaires des membres inférieurs avec cyanose — Œdèmes.

Insuffisance glandulaire et troubles sympathiques.

Mlle A... F., 18 ans, crémère.

Née avant terme (8^e mois). Troubles intestinaux de la première enfance.

Réglée à 16 ans avec irrégularité et pertes très peu abondantes.

Cette malade présente depuis l'âge de 12 ans des troubles cyanotiques très marqués des extrémités et de la face.

Les mains et pieds sont en permanence froids et humides.

Leur tuméfaction est marquée aussi bien durant l'été que l'hiver, avec aggravation notable pendant cette dernière période.

Dès les premiers froids, en effet, la malade présente des troubles trophiques et vasculaires qui se caractérisent par des craquelures de la peau et des engelures très douloureuses.

Les manifestations locales persistent pendant tout l'hiver, rendant souvent la marche difficile et gênant la malade dans la préhension des objets.

Un traitement par des injections de sang (auto-hémothérapie) n'a donné aucun résultat. Des applications suivies de rayons ultraviolets n'ont pas davantage amélioré la malade.

L'administration pendant 20 jours par mois et durant un an de l'association pluriglandulaire (Thyroïde, Parathyroïde, Hypophyse, Surrénale, Pancréas, Ovaire) n'a pas tardé à améliorer non seulement l'état local, mais aussi l'état général.

Les règles sont devenues plus abondantes et ont pris un caractère de plus grande régularité. Les menstrues ont notablement diminuées de volume et la malade, en continuant son traitement, a pu subir les rigueurs de l'hiver sans dommages pour elle.

Cet état s'est maintenu depuis 4 ans. Le traitement opothérapique étant continué d'une façon assez régulière.

I

Troubles phlébitiques — douleurs — troubles trophiques du tissu cellulaire et de la peau.

(DOCTEUR QUISERNE, *Bagnole-de-l'Orne*).

Mme X..., 27 ans, double phlébite à la suite d'accouchement, il y a deux ans — début au douzième jour après l'accouchement par la jambe gauche — dix jours après, la jambe droite est, elle aussi, le siège d'une phlébite des veines profondes. A la jambe gauche, le système veineux superficiel a d'abord été pris, puis le processus s'est étendu au système profond une semaine après le début de la phlébite droite. — Œdème douloureux considérable des deux membres avec température élevée restant pendant douze jours entre 38°5 le matin et 39° le soir.

Immobilisation pendant quatre mois. — Après la phlébite, mobilisation avec massage et la malade reprend sa marche péniblement après quatre ou cinq mois. L'état général se remet peu à peu, mais il persiste des troubles assez marqués des époques qui restent irrégulières, douloureuses et très diminuées de volume. Les fonctions digestives et intestinales sont aussi assez troublées. — Constipation intense.

La malade présente à son arrivée à Bagnoles-de-l'Orne un œdème considérable des deux jambes, dont les tissus sont empâtés et

le siège d'une cellulite douloureuse très nette, avec aspect cyanosé des téguments, encore plus marqué durant l'hiver. — On note au niveau du 1/3 inférieur de la jambe gauche une plaque d'eczéma variqueux.

Pendant la cure thermale, traitement général avec désinfection des voies digestives et intestinales et ingestion de comprimés de *Veinotrope* (1) à la dose de quatre par jour. La malade suit sa cure thermale pendant quinze jours et quitte Bagnoles-de-l'Orne très améliorée, les douleurs se sont atténuées, la peau est moins colorée et cyanosée, l'empâtement cellulaire a beaucoup diminué, la marche est plus facile et l'état général considérablement amélioré.

Le traitement interne est continué avec le *Veinotrope* pendant toute l'année à intervalles réguliers.

L'année suivante, la malade revient à Bagnoles-de-l'Orne faire une nouvelle cure — l'amélioration a persisté et s'est accentuée — la cellulite a considérablement diminué — l'aspect cyanique de la peau a disparu pour faire place à une coloration un peu rosée des téguments.

Du côté de l'état général, les troubles ovariens se sont nettement améliorés — les règles sont plus régulières et plus abondantes. La seconde cure produit une nouvelle amélioration et le traitement interne continué méthodiquement pendant une année encore donne les meilleurs résultats du côté des troubles trophiques des téguments.

Actuellement, la malade, revue après trois ans, présente un système veineux sans troubles variqueux — des troubles de cellulite à peine marqués et a repris sa vie normale.

II

Troubles variqueux. — Périphlébite variqueuse — troubles trophiques de la peau.

(DOCTEUR QUISERNE, *Bagnoles-de-l'Orne*).

Mme X..., 40 ans. — Varices externes volumineuses des deux membres inférieurs, surtout marquées à gauche — quatre grosses — état général assez bon — troubles d'insuffisance hépatique avec constipation — pas de troubles utérins mais règles régulières légèrement douloureuses et insuffisantes, surtout depuis deux ans.

En 1930, légère grippe en janvier et apparition, dix jours après, d'une périphlébite au niveau des varices du 1/3 supérieur de la jambe gauche, avec trace du doigt au-dessous du condyle tibiale. Immobilisation pendant vingt-cinq jours — mobilisation pendant deux jours et reprise de douleurs et d'induration variqueuse au niveau de la partie inférieure de la cuisse, du même côté; immobilisation pendant quarante jours.

(1) C'est une préparation qui renferme les extraits suivants: Thyroïde, Ovaire, Pancréas, Orchitine, Hypophyse, Parathyroïde, Surrénale.

La malade vient à Bagnoles-de-l'Orne en juin, la marche est toujours pénible et douloureuse, les veines sont encore indurées et sensibles, la peau est cyanosée et infiltrée. On note un œdème assez considérable des deux membres inférieurs et au niveau de la région malléolaire gauche interne une plaque légèrement violacée.

Cure thermale et traitement général interne avec les comprimés de Veinotrope et un traitement anti-arthritique alternant avec un traitement iodé.

Après une cure de vingt-trois jours, la malade est nettement améliorée. Les troubles douloureux au niveau des varices ont presque disparu. Le traitement est continué pendant l'année et, en 1931, nouvelle cure à Bagnoles-de-l'Orne; les varices ont repris leur aspect habituel, les indurations ont disparu, la dilatation variqueuse des varices n'a plus augmenté, les troubles des époques se sont amendés et les règles ont nettement augmenté de volume.

III

Troubles trophiques de la peau. — Cyanose et cellulite généralisée du membre chez une jeune fille — troubles ovariens.

(DOCTEUR QUISERNE, *Bagnoles-de-l'Orne*).

Mlle X..., 18 ans. — Présente au niveau des membres inférieurs, des deux côtés, des troubles trophiques des téguments, très marqués, sans dilatation veineuse et sans troubles veineux aigus. Ces troubles, qui existaient depuis presque l'enfance, car la malade a toujours eu des jambes très grosses d'aspect, surtout au-dessous des régions malléolaires, se sont surtout développés à la suite d'une fièvre typhoïde survenue il y a deux ans. Actuellement, les membres inférieurs sont gros, la peau présente un aspect cyanique qui augmente d'intensité avec la station debout et l'effort. La peau est indurée, comme infiltrée, et semble adhérente aux plans profonds : il est impossible de la plisser. Sensation de froid intense et continu des membres inférieurs, même par les temps les plus chauds. Etat général assez satisfaisant cependant, signes nets d'hypothyroïdisme et de vagotonie sympathique.

Tension artérielle : 11.9 au Vaquez. Les époques sont nettement irrégulières et l'ont toujours été depuis la puberté tardive, à l'âge de 13 ans. Règles irrégulières douloureuses, généralement très peu abondantes; arrivent une ou deux fois dans l'année, elles se prolongent pendant 8 ou 10 jours. Le cœur est normal — les urines sont normales — le foie est légèrement insuffisant et la constipation est marquée.

En 1929, au mois de juillet, cure thermale à Bagnoles-de-l'Orne avec un traitement général avec des comprimés de Veinotrope et un traitement et un régime pour améliorer la sécrétion hépatique. La malade fait une cure de vingt-deux jours et son état local et général est nettement amélioré.

Le traitement général est continué pendant l'année à intervalles réguliers et pendant l'hiver la malade constate une amélioration des

troubles circulatoires qui la gênaient considérablement autrefois. La sensation de froid est moins intense — la teinte de la peau est moins cyanique, elle semble moins indurée, et le membre montre une diminution de 1/2 centimètre de circonférence.

Cette amélioration est constatée à Bagnoles-de-l'Orne en 1930. Nouvelle cure qui amène une amélioration très nette des phénomènes et aussi régularisation des époques qui sont moins douloureuses.

Le traitement général avec le Veinotrope et la Thyroïdine, le régime et traitement hépatique sont continués avec succès.

La malade, revue en 1931, au mois de juillet, est nettement améliorée localement et généralement. Les troubles de la peau ont subi une régression marquée et le trouble circulatoire est nettement diminué. Le membre amène une diminution de circonférence de 1 cent. 1/2. L'état général de la malade est nettement meilleur et la malade se félicite de cet état. La tension artérielle est, à cette époque, de 12 1/2-6 au Vaquez. Les règles sont moins douloureuses et plus régulières et ont augmenté d'abondance et de durée.

Le traitement à base de Veinotrope a été continué pendant deux ans et demi.

*
**

Nous ne voulons retenir de ces observations portant sur des troubles vasculaires variés, que la notion de l'utilité des extraits glandulaires vaso-constricteurs et vaso-dilatation associés dans un certain nombre de troubles vasculaires locaux ou généraux d'aspects extrêmement divers.

On a utilisé dans ce cas des extraits polyglandulaires ou des préparations toutes faites de ces extraits renfermant des substances antagonistes en apparence, notamment les extraits dont nous avons étudié l'action, les autres ayant une action plutôt générale que locale. C'est à cause de cela que nous avons choisi ces préparations, pensant que le mélange de ces substances, qui ne sont antagonistes qu'en apparence, pouvait exciter la motricité vasculaire amenant les vaisseaux à leurs deux limites opposées de tonus, comme il résulte des observations physiologiques, ce qui peut être de nature à les aider à recouvrer leur plasticité normale.

RESUME ET CONCLUSIONS

En résumé, les glandes endocrines exercent des actions vasculaires diverses où l'on peut distinguer :

1° Une action vaso-motrice générale : cas de la posthypophyse, de la médullo-surrénale du pancréas;

2° Une action régionale spécifique : cas de l'ovaire et surtout du corps jaune, ainsi que de la thyroïde d'après CHAMPY. Cette vaso-dilatation locale s'accompagne de phénomènes de croissance, mais peut se produire seule lorsque le phénomène de croissance est rendu impossible (action du corps jaune sur animal non préparé par l'œstrine).

Les actions vaso-constrictives générales, telles que celles de la surrénale et de la posthypophyse ne se montrent pas identiques à l'étude détaillée.

L'action vaso-dilatatrice du pancréas est dans l'ensemble antagoniste des précédentes, mais son action analysée se montre d'un ordre nettement différent. Il s'agit, non pas d'un phénomène de neutralisation, mais d'un phénomène de compensation.

Le péristaltisme veineux est un fait certain. Il est mis en évidence par certaines substances glandulaires vaso-motrices qui l'exagèrent.

L'association thérapeutique de vaso-constricteurs peut être avantageuse du fait des particularités spéciales de chacun d'eux qui peuvent se compléter.

L'association de substances vaso-motrices glandulaires antagonistes peut également être utile dans les cas où l'on a intérêt à exciter la motricité des muscles vasculaires en luttant contre leur atonie et à augmenter les péristaltisme vasculaire.

Vu le Doyen
BALTHAZARD

Vu le Professeur
CHAMPY

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY

INDEX

BIBLIOGRAPHIQUE

- | | |
|-----------------------------------|--|
| BENCAN, CH. CHAMPY & KELLER | Reproduction de phénomènes gravidiques par injections d'hormones ovariennes.
<i>C. R. Sté de Biol.</i> 9 Juillet 1927. |
| — — — | Sur les hormones sexuelles de la femelle.
<i>C. R. Sté de Biol.</i> 25 Juin 1927. |
| BIEDL | Störungen des Wasserhaushaltes.
<i>Wien: Klin. Woch.</i> 1920. |
| — — — | Über die Hypophysis.
<i>Münd. Med. Woch.</i> 1922. |
| CH. CHAMPY & E. GLEY | La tachyphylaxie croisée.
<i>C. R. Sté de Biol.</i> 1911. |
| — — — | Action d'extraits d'ovaires sur la pression artérielle.
<i>C. R. Sté de Biol.</i> 1911. |
| — — — | Action d'extraits de corps jaunes sur la pression artérielle.
<i>C. R. Sté de Biol.</i> 1911. |
| — — — | Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive à l'injection de ces extraits (Tachyphylaxie).
<i>C. R. Sté de Biol.</i> Juillet 1911. |
| CH. CHAMPY & KELLER | Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles.
<i>Arch. de Morphol. Fasc.</i> 27, 1928. |

- CH. CHAMPY Etude microscopique des effets vasculaires de l'adrénaline et des extraits de pancréas.
C. R. Sté de Biol. T. CIV, p. 961, 1930.
- CLAUDE & BAUDOUIN L'épreuve des extraits hypophysaires chez les Basedowiens.
Sté Méd. des Hôpitaux, 14 Juin 1914.
- CLAUDE, PORAK & ROUTIER .. Action cardiovasculaire des extraits hypophysaires.
C. R. Sté de Biol., T. LXXIV, p. 390, 15 Février 1923.
- COW Duiresis.
J. Of. Physiol., T. 49, p. 441, 1914.
- DALE L'action des extraits de corps pituitaires.
J. Of. Physiol., T. XXIII, N° 3, 1909.
- DIXON & HALLIBURTON Physiol. Abstracts.
Mayo: N° 2, p. 49, 1916.
- FALTA & IVCOVIC Expériences sur les extraits de la portion glandulaire de l'hypophyse.
Wiener Médiz. Woch, 1911.
- H. W. FLOREY and H. CARLETON Rouget cells and their function. (Cellules de Rouget et leur fonction).
Proc. Roy. Soc. London. B. 700, 28-31, 1926.
- GIROUX & KISTINOS Les extraits pancréatiques dans la thérapeutique cardio-vasculaire.
Bull. Médical, 22 Février 1930.
- — — — — Extraits pancréatiques désinsulinisés en thérapeutique.
Paris, Musson Edil., 1931.
- E. GLEY Du rôle des glandes surrénales dans l'action des substances vaso-constrictives indirectes.
C. R. Acad. des Sc., T. 158, p. 2.003, 1914.
- — — — — Quatre leçons sur les sécrétions internes.
Paris 1921.

- P. GLEY & KISTHINOS Action de l'insuline sur la pression artérielle.
Bull. de l'Acad. de Méd., C. 1.250, 59, 27 Novembre 1928.
- — — Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques.
C. R. Sté de Biol., XCIX, p. 1.840-1.841, 15 Décembre 1928.
- — — Action de l'insuline sur la pression artérielle.
Bull. Acad. Méd., 27 Novembre 1928.
- — — Sur la nature de la substance hypotensive du pancréas.
Presse médicale N° 30, 12 Avril 1930.
- — — Ueber die Existenz eines blutdrucksenkenden Pankréas hormons.
Wiener Klin. Woch, N° 50, 1930.
- E. GLEY & QUINQUAUD La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline.
J. Phys. et Path. Glé, T. 17, p. 807-834, 1917-1918.
- HOSKINS The relation of the adrenal glands to the circulation of the blood.
Endocrinology, T. I, p. 293, 1917.
- HOSKINS & Mac. CLURE The comparative sensitiveness of blood pressure and intestinal peristalsis to epinephrin.
Am. J. Of. Physiol., T. 31, p. 59-63.
- HOUGHTON & MERRILL The diuretic action of adrenalin and the active principle of the pituitary gland.
J. Of. Am. Méd. Assoc., P. 1.849, 1908.
- HOUSSAY Hypophyse et Polyurie.
Endocrinology, T. 2, p. 94, 1918.
- HOWELL W. H. The physiological effects of extracts of the hypophysis cerebri and infundibular body.
J. Of. Exp. Médecine, T. III, 1898.

- KROGH A. The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation.
J. Of. Physiol., T. 52, p. 457-474, 1918-1919.
- — — The number and distribution of capillaries in muscles of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue.
J. Of. Physiol., T. 52, p. 409-415, 1918-1919.
- — — Studies on the capillariomotor mechanism.
J. Of. Physiol., T. 55, p. 412-422, 1921.
Studies on the physiology of capillaries.
J. Of. Physiol., T. 55, p. 412-422, 1921.
- LANGLOIS Fonctions des capsules surrénales.
Thèse Fac. Sc., Paris 1897.
- LIVON Contribution à l'étude physiologique de l'hypophyse.
J. de Physiol. et de Pathol. Gle, T. IX, P. 16, 1909.
- OLIVER & SCHAFER Sur l'action physiologique des extraits pituitaires et de certains autres.
J. Of. Physiol., T. XVIII, P. 277, 1895.
- PAYARD Structure, classification, histophysiologie des veines de l'homme.
Thèse Bordeaux 1926.
- SWALE VINCENT Innere Sekretion.
Ergebn. Physiol., P. 561-566, 1910.
- — — Internal secretions and the ductless glands.
Londres 1912.
- THOMA R. Ueber die Histomechanik des Gefasssystems und die Pathogenese der Angiosklerose.
Virchow's, Arch. Bd. 204, P. 1-74, 1911.
- WIGGERS C. J. The physiology of the pituitary gland and the action of its extracts.
Am. J. Of. the Médical Science, P. 502, 1911.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie
 CHAILLEY-BERT. Physiologie
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale
 SANNIÉ . . . Chimie Biologique
 BROCO . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ . . . Pathologie médicale
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA . . . Pathologie médicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale
 CHEVALLIER . Pathologie médicale
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale
 ÉCALLE . . . Obstétrique
 FEY . . . Urologie
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 GIROUD. . . Histologie
 HARVIER . . . Pathologie médicale
 HOVELACQUE. Anatomie
 HUTINEL. . . Pathologie médicale
 JOANNON . . . Hygiène
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie
 LIAN . . . Pathologie médicale
 HAZARD. . . Pharmacologie
 MILLOT . . . Histologie
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 MULON . . . Histologie
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale
 PORTES . . . Obstétrique
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale
 RICHET . . . Physiologie
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL . . Obstétrique
 VELTER . . . Ophtalmologie
 VERNE . . . Histologie
 VIGNES . . . Obstétrique

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie
 GUÉNIOT . . . Obstétrique
 LEQUEUX . . . Obstétrique
 LEROUX . . . Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE . . . Parasitologie
 RETTERER . . . Histologie
 ZIMMERN . . . Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
CHIRAY		CHEVASSU	
DEBRE		HEITZ-BOYER	
DUVOIR		MATHIEU	
FIESSINGER		MOCQUOT.	
LAIGNEL-LAVAS- TINE		PROUST	
		SCHWARTZ	
		LE LORIER	
LEVY-SOLAL.	} Clinique obstétricale		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT (Agrége).	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLÉ.	
	Stomatologie.
	Éducation physique.
	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.